生物制造食品原料市场准入政策比较及对我国的建议

李德茂[1,3†]　曾　艳[2†]　周　桔[2]　王钦宏[1]　孙际宾[1]　江会锋[1]　马延和[*]

1 中国科学院天津工业生物技术研究所 天津 300308
2 中国科学院 科技促进发展局 北京 100864
3 天津市工业生物系统与过程工程重点实验室 天津 300308

摘要　生物制造食品原料市场准入的不畅已经制约了我国生物经济的发展。文章对欧盟、美国、日本和中国对生物制造食品原料的监管模式、法规、市场准入和许可上市产品等进行了深入对比研究。欧盟、美国和日本对经遗传改造微生物制造的食品原料的监管都非常关注，但是采取了截然不同的态度：欧盟持谨慎态度，美国持宽容接受态度，而日本则持相对折中的态度。中国多年以来一直收紧对经遗传改造微生物制造的食品原料审批。目前，全球正在积极应对新技术创制的食品原料及新型食品的监管与准入。建议中国也尽快制定积极的生物制造产品应用政策，明确申报与审批路径，统一市场准入标准和审查制度，简化审批手续，推动新产品进入市场。

关键词　生物制造，食品原料，新食品，基因编辑，合成生物学，市场准入

DOI　10.16418/j.issn.1000-3045.20200405001

“绿色发展”是我国新时代社会发展的五大理念之一。生物制造是践行“绿色发展”理念的重要举措，被列为国家战略新兴产业，已呈现蓬勃发展之态。世界经济合作与发展组织（OECD）对欧美6个发达国家进行分析的结果表明：生物制造技术的应用可以降低工业过程能耗15%—80%、原料消耗35%—75%、空气污染50%—90%、水污染33%—80%，并且操作费用降低9%—90%。预计到2030年，35%的化学品和相关工业产品将通过生物制造进行生产，每年将可降低10亿—25亿吨的CO_2排放[1]。

在食品领域，以酶和微生物等生物体为工具的生物制造产品或者技术工艺在改善食品原料的品质、优

†同等贡献
*通讯作者
资助项目：中国科学院科技服务网络计划（STS）（KFJ-STS-ZDTP-065）
修改稿收到日期：2020年7月17日；预出版日期：2020年7月20日

化传统加工工艺、减少污染物排放等方面得到了广泛的应用，有效地改进了食品制造的模式。近年来，以DNA基因重组、基因编辑、合成生物学等技术为代表的新兴生物技术为食品产业颠覆性变革奠定了重要基础[2]。全球范围内，以新生物技术改造或生产益生菌[3]、低热量甜味剂[4]、营养化学品、人造牛奶[5]、人造肉[5]和可降解食品包装材料等产品已经在技术上实现，部分已投入产业应用。

在国家“863”“973”及重点研发计划等重大科技项目支持下，我国在生物技术用于食品原料制造方面开展了大量的研究，但是一些先进的技术成果因为无法获得市场准入许可而被搁置。政策环境的制约，对我国生物制造产业的发展非常不利。由于生产企业无法利用新技术参与国际竞争，国内相关产品的产业化、生产技术及生产指标落后于国外，这严重制约了我国生物经济的发展。

本文对欧盟、美国和日本生物制造食品原料市场准入的监管、审批情况等进行了深入分析，并对比研究了我国的政策管理环境，针对我国生物制造在食品工业领域的准入提出了建议。

为便于理解，本文将未经遗传改造微生物制造的食品原料或新食品称为传统生物制造食品原料（traditional food ingredients，TFI），将经过遗传改造微生物（genetic modified microorganisms，GMMs）所制造的食品原料或新食品称为遗传改造生物制造食品原料（genetic modified food ingredients，GMFI）。期望本研究能够加速我国生物制造食品原料的市场准入，为我国生物制造食品原料产业的健康发展助力。

1 欧盟生物制造食品原料市场准入与监管

欧盟非常重视生物制造食品原料的准入与监管，经过多年发展已建立比较全面的管理体系，由欧洲食品安全局（EFSA）对食品中添加的生物制造产品进行监管和安全评估[6]。根据微生物作为生产工具及作为产品原材料的不同用途，欧盟采取不同的管理方式，为新技术开发和应用提供了清晰的路径。

1.1 欧盟TFI准入与监管

2003年，EFSA提出了QPS（qualified presumption of safety，有条件的安全推定）程序[7]，即生产用微生物需要通过QPS的安全资格认证后方可作为工具进行生产。2007年，EFSA发布了第一份QPS名单；此后，每6个月发布一份新的QPS小组声明，每3年公布一次新的QPS名单。

对于产品原材料使用微生物的食品，欧盟按照《新食品法案》进行管理。2015年12月11日，欧盟委员会颁布《新食品法案（EU）2015/2283》[8]，并于2018年1月1日开始实施。

同一个微生物既可以申报QPS，又可以将其发酵产物或者是生物质申报新食品。例如，解酯耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）在QPS列表中（但仅限于生产目的）[9]，同时以其为材料的食品获得了新食品认证[10]。

1.2 欧盟GMFI准入与监管

欧盟对遗传改造生物的定义比较严格，认定通过使用载体系统的重组DNA技术或涉及直接将遗传物质引入生物体的技术所产生的生物体原则上都是遗传改造生物（因其引入外源DNA）；而通过转导、接合、多倍体诱导、细胞融合或暴露于特定环境条件下的诱变等方式对DNA进行修饰的生物体则属于非遗传改造生物（因其未引入外源DNA或基因）。相关技术的认定情况见表1。

EFSA将GMFI分为4类（Ⅰ—Ⅳ类），并详细介绍了特性和安全评估所依赖的相关法规和/或指导性文件或指南情况（表2）。在欧盟，遗传改造微生物不允许直接用于食品材料等（Ⅲ和Ⅳ类物质），但可以作为生产工具（Ⅰ和Ⅱ类）[14]。利用遗传改造微生物生产的食品，如果生产过程中不产生遗传物质的外泄，且最终产品中不含有新引入的基因，就无须按照

表 1 欧盟、美国和日本对常见遗传改造技术的认定情况[11]

遗传改造技术	基因改变情况	风险控制	是否被认定为遗传改造微生物		
			欧盟	美国	日本
异源表达	外源基因稳定转入	外源遗传改造或携带者的有机体在环境中和食物链中可传播	是	是	是
同源表达	基因来自同一物种或者是相近的物种	改造基因或有机体在环境中和食物链中的传播	是	否	否
人工染色体	稳定遗传的人工染色体	含有经过改造的基因的人工染色体或者生物体在环境中传播	是	是	是
化学、紫外或辐射导致的突变	单核苷酸的变化、基因缺失，通常为自身基因的变化	没有外源或人工基因整合；只改变自身的DNA，但常常是基因组中的多重基因突变；遗传改变可以改变表型，包括相对生长率和存活率	否	否	否
重组酶或整合酶驱动的变化	部分删除、倒置、重复、重排或插入，稳定或瞬时表达的重组酶或整合酶	重组酶或整合酶瞬时表达时无外源基因导入：仅限于自身的基因改造；重组酶或整合酶扩散、改性有机体的传播风险	是	否	是
基因编辑：遗传改造驱动的改变（稳定或瞬时）	对自身基因的细微改变：稳定遗传改造驱动=常规遗传改造；瞬时遗传改造：DNA或RNA驱动=无整合遗传改造	没有外源基因的基因编辑核酸酶瞬时表达，改造基因或改良生物体传播的风险，对自身基因的改变	是	否[12,13]	是
基因编辑：核糖核蛋白驱动的改变	仅对自身基因进行精确突变（一些目标突变可测量但极小）	没有外来基因、改性有机体传播的风险，是比化学、辐射或紫外线诱变更精确的基因变化	是	否[12,13]	是

表2 欧盟遗传改造生物制造食品原料（GMFI）分类与相关法规或指导性文件[18]

类别	定义	类别	特性和安全评估所依赖的相关法规和/或指导性文件或指南
I 类	化学定义的纯化化合物及其混合物，其中GMMs和新引入的基因均已被去除（如氨基酸、维生素）	食品添加剂	第1333/2008号法规（EC） 第1331/2008号法规（EC） 食品添加剂评估指南[18,19]
		食品香料	第1334/2008号法规（EC） 第1331/2008号法规（EC） 评估指导文件[18,20]
II 类	不再存在GMMs和新引入基因的复杂产品（如细胞提取物、大多数酶制剂）	食品酶	第1332/2008号法规（EC） 第1331/2008号法规（EC） 评估指导文件[18,21]
		食品添加剂	第1333/2008号法规（EC） 第1331/2008号法规（EC） 评估指导文件[18,19]
		食品香料	第1334/2008号法规（EC） 第1331/2008号法规（EC） 评估指导文件[18,20]
III 类	源自遗传改造物质的产品，其中不存在能够增殖或转移基因的遗传改造物质，但仍存在新引入的基因（如热失活的发酵剂培养物）		第1829/2003号法规（EC） 评估指导文件[18]
IV类	含有能够繁殖或转移基因的遗传改造物质的产品（如发酵食品和饲料的活发酵剂培养物）		第1829/2003号法规（EC） 评估指导文件[18]

遗传改造食品法规进行批准。例如，利用工程菌生产的氨基酸（Ⅰ类产品）经过精制或者纯化以后为单一成分产品，不含有微生物菌体及DNA、RNA，即可不遵照以上评估标准。第Ⅱ类产品的重要代表之一是食品用酶。目前，EFSA正在进行216项评估[15]，未来将大量推向市场。

对于QPS清单中的菌种，经过遗传改造后如果能够通过EFSA安全评估[16]，即可再次列入QPS清单[17]。

在销售市场，欧盟规定无论最终产品中是否检测到来自遗传改造的DNA或蛋白质，所有GMFI都应贴上标签，而且普通食品中存在GMFI高于0.9%时，也应贴上标签；作为豁免情况，如果含有或者包括的GMFI低于0.9%的食品，或者生产者向管理局提供了充足的证据，表明含有某种单一的GMFI而其存在和不确性在技术上无法解决，则不需要标识[22]。

2 美国生物制造食品原料市场准入与监管

美国食品药品管理局（FDA）负责食品用微生物及其产品的安全管理。美国对于生物技术改造微生物用于食品工业采取的是开放接受的态度，对于TFI与GMFI未做明确的区分与定义。风险评价基于产品本身或产品用途，而不依据其生产过程。

FDA建立了“一般认为安全”（generally recognized as safe，GRAS）清单对食品添加剂进行管理。在美国，GRAS的认定有2种方式：① 由FDA审查获得认证，但是这种方式自1997年后就不再实际执行了，只是在法案中存在；② 自我认定。FDA针对自我认定制定了具体流程和准备材料清单[23,24]。《美国药典》（*US Pharmacopeia*，USP）在2012年更新的USP/FCC①附录XV中，专门对包括益生菌在内的食品微生物菌种的一般性和特殊性要求进行了规范的描述，这也成为企业向FDA进行GRAS申报时的标准参照体系[25,26]。GRAS认定从申请到FDA批复平均时间不到6个月。除GRAS清单以外，还有部分食品添加剂用生物制造产品由FDA食品添加剂安全办公室从消费者安全、化学审查和毒理审查等方面进行审核并完成审批。

欧盟定义的4种GMFI类型在美国都有产品获得GRAS认可或食品添加剂许可并上市（表3）。

在销售市场的产品标注上，2016年美国颁布了《生物工程食品披露法》（*Bioengineered Food Disclosure Law*），并于2020年1月1日开始实施，2022年1月1日开始强制执行。该标准要求对含有GMFI的食品做标签标注，但是对2种情况做了豁免：① 含有已知GMFI成分的食品，只要产品中使用的所有GMFI的总量不超过产品总重量的5%；② 仅在餐馆或类似的零售食品店提供的食品。

3 日本生物制造食品原料市场准入与监管

在日本，大部分用于生产食品添加剂和普通食品的菌株及其产品均通过食品添加剂系统进行管理；而一些益生菌菌种主要用于生产特定保健食品，其通过特定保健用食品系统进行管理。由日本厚生劳动省负责食品添加剂管理和遗传改造食品的安全审批。

3.1 日本TFI准入与监管

1948年，日本颁布的第一部有关食品安全/卫生的全面法律《食品卫生法》建立了食品添加剂“肯定列表”制度——只有经厚生劳动省指定为安全的食品添加剂才能用于食品中。1995年“肯定列表”从仅适用于化学合成的食品添加剂扩展到了大部分食品添加剂。

日本的《食品卫生法》规定，应向厚生劳动省提交新的食品添加剂入市申请。厚生劳动省将申请材料交给药物和食品卫生审议会，由该审议会对添加剂的工艺必要性和功能进行审查，再根据健康影响评价结

① FFC，*Food Chemical Codex*（《食品化学药典》）。

表 3　遗传改造生物制造食品原料在美国通过“一般认为安全”（GRAS）或食品添加剂的典型案例

欧盟 GMFI 分类	市场准入清单产品	认定类别	遗传改造情况
Ⅰ类	莱鲍迪苷（Rebaudioside）M	GRAS	酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）CEN.PK113-7D 表达产甜菊醇糖苷的酶，经过发酵、分离和纯化获得纯净物
		GRAS	毕赤酵母（*Pichia pastoris*） A 表达尿苷-5'-二磷酸-葡萄糖基转移酶，催化甜菊糖苷转化为莱鲍迪苷 E；毕赤酵母菌株 B 表达 UDP 葡萄糖基转移酶和蔗糖合成酶，分别催化莱鲍迪苷 E 转化为莱鲍迪苷 M 和催化 UDP 转化为 UDP-葡萄糖，经过酶催化、分离和纯化获得纯品
Ⅱ类	牛凝乳酶[27]	GRAS	大肠杆菌（*Escherichia coli*） K-12 表达牛凝乳蛋白
	过氧化酶	GRAS	黑曲霉（*Aspergillus niger*） *MOX-54* 表达了蒜头状小皮伞（*Marasmius scorodonius*）过氧化酶基因
Ⅲ类	酿酒酵母[28]	GRAS	将一个来自裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）的苹果酸通透酶基因和酒球菌（*Oenococcus oeni*）的苹果酸酶整合进酿酒酵母的 3- 磷酸甘油酸激酶的组成性启动子中行使苹果酸酒精发酵功能
Ⅳ类	大豆血红蛋白（Soy leghemoglobin）	GRAS	大豆血红蛋白基因转入毕赤酵母，用于人造肉的开发
		食品添加剂	大豆血红蛋白基因转入毕赤酵母，用于人造肉的开发
	双孢菇（*Agaricus bisporus*）[29]	美国农业部许可种植	缺失多酚氧化酶基因（1—14 bp）
	枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）[3]	GRAS	添加乙醛脱氢酶基因，协助体内乙醇降解

果为该食品添加剂制定质量规格和标准。日本内阁府食品安全委员会主要负责风险评估和日允许摄入量制定工作，其中的添加剂专门调查组会对该食品添加剂进行科学的风险评估，并广泛征求意见，再将结果反馈给厚生劳动省[30]。

3.2 日本 GMFI 准入与监管

日本早在 1991 年就制定了《重组 DNA 技术生产食品和食品添加剂安全性评价导则》，就遗传改造食品和食品添加剂安全性审查准则做了约束，之后陆续颁布了《转基因食品检验法》（2001 年 3 月 27 日）和《转基因食品标识法》（2001 年 4 月 1 日）等法规。

2004 年 3 月 25 日，日本食品安全委员会发布了《利用转基因微生物生产添加剂安全评价标准》。该标准中遗传操作技术指的是通过酶或其他方法重组 DNA 分子并将其组装到活细胞中进行增殖的技术，而且转基因添加剂应当在《食品卫生法》批准的添加剂范围内。原则上，外源基因如来自于与宿主微生物属于同一分类物种的微生物的 DNA 或所构建的微生物与自然界中已经存在的天然微生物具有相同遗传结构等 2 种情况并不包括在内；但是，如果添加剂对人体健康影响的含量和程度不清楚，则应按要求检查其影响。此外，对于终产品中有微生物菌体存留的，则需要符合遗传改造食品（微生物）安全评估标准（表 1）。同时，该标准也认为 GMFI 的安全性评价应当根据具体情况，综合考虑添加剂的精制程度、使用方式、在食品中的残留量等因素。在 2005 年 4 月修订的附则中提出，利用转基因微生物生产的添加剂中，氨基酸和维生素等最终产物高度被精制的非蛋白质添加剂是安全的，没有必要按照该标准进行安全性评价。因此，在日本用转基因微生物生产的高纯度食品

添加剂（如维生素、氨基酸和核苷酸）等同于非转基因食品添加剂。

日本也在积极面对新技术的出现。例如，日本一个专家顾问委员会建议，只要所涉及的技术符合某些标准，日本将允许基因编辑食品无需进行安全评估，即可销售给消费者。目前，以上建议被批准的最终报告未见公布，但初期草案已于2019年3月18日发布于日本厚生劳动省网站上征求公众意见[31]。

按照欧盟的4类GMFI产品的分类方式，表4介绍了日本GMFI的市场许可典型案例，目前在GMFI的Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ类都有获得许可的案例。相信日本在以积极态度面对基因编辑技术以后，会有经过基因编辑的第Ⅳ类GMFI获得上市许可。

在销售市场的产品标注上，日本《转基因食品标识法》对已经通过日本遗传改造安全性认证的食品、加工后仍然残留重组DNA或由其编码的蛋白质食品，制定了具体标识方法，并对TFI产品食品标签上的用语做了规范。随着基因编辑技术的出现，日本消费者厅于2019年9月19日宣布，对于大部分用基因编辑技术获得的食品，不会规定生产者及销售者等有义务标注其为基因编辑食品。这一规定最终是否实施，可能与前边提到的基因编辑技术的安全认定相关联。

4 中国的生物制造食品原料市场准入与监管

根据《中华人民共和国食品安全法》第三十七条规定：利用新的食品原料生产食品，或者生产食品添加剂新品种、食品相关产品新品种，应当向国务院卫生行政部门提交相关产品的安全性评估材料。先后由卫生部、国家卫生和计划生育委员会（以下简称“国家卫计委”）和国家卫生健康委员会（以下简称“国家卫健委”）负责生物制造食品原料的审批与监管，主要涉及新食品原料、食品添加剂和可用于食品生产的菌种名单等。针对GMFI，中国未做明确定义，无明确的区分管理。

4.1 中国TFI准入与监管

对于微生物生产的产品及微生物本身作为产品，中国主要根据新食品原料和添加剂两大类按照相关法规进行管理。其中新食品原料，国家卫计委于2013年出台了《新食品原料安全性审查管理办法》《新食品原料申报与受理规定》和《新食品原料安全性审查规程》等文件指导新食品原料安全性审查和许可的申报和审批。2008—2019年的12年间，获得批准的新食品原料共有130种，其中新菌种为23种。食品添加剂分别收录于《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》（GB 2760-2014）、《食品安全国家标准 食品营养强化剂使用标准》（GB 14880-2012）和国家卫生行政管理部门的公告中。2014—2019年，获得批准的食品添加剂新品种共有180种，营养强化剂新品种11个，以及扩大使用范围、使用量的营养强化剂20个。

表4 遗传改造的生物制造食品原料（GMFI）通过日本市场许可的典型案例

欧盟GMFI分类	市场准入清单产品	遗传改造情况	评价结果
Ⅰ类	*L*-组氨酸	大肠杆菌HIS-No.2菌株发酵制备，该菌株是以大肠杆菌K-12来源的突变株为宿主，导入大肠杆菌K-12菌株来源的*L*-组氨酸合成相关基因构建而成	安全，没有必要按照《利用转基因微生物生产的添加剂的安全性评价基准》进行安全性评价
Ⅱ类	阿洛酮糖异构酶	遗传改造大肠杆菌K-12 W3110（pWKLP）菌株发酵生产	安全，评价结果为不影响人类健康
Ⅲ类	清酒酵母FAS2-1250s	采用自克隆技术获得遗传改造酵母菌[32]	安全
Ⅳ类	-	-	-

对于食品生产用微生物，卫生部于 2010 年、2011 年分别发布了《可用于食品的菌种名单》《可用于婴幼儿食品的菌种名单》：传统上用于食品生产加工的菌种被允许继续使用，名单以外的新菌种按照《新资源食品管理办法》（2007 年 12 月 1 日—2013 年 10 月1日）及其后来的《新食品原料安全性审查管理办法》（2013 年 10 月 1 日以后）执行。

4.2 中国GMFI市场准入与监管

目前，针对欧盟Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ类食品原料（表2）中国均无申报成功案例。对于Ⅱ类产品，中国 GMFI 源的食品用酶制剂新品种在 2009 年以前按照食品添加剂新品种进行申报，通过审核后纳入 GB2760 中；目前，食品工业用酶制剂中有 56 种为 GMFI 来源。2009 年《中华人民共和国食品安全法》将食品添加剂新品种审定转变成行政许可后，仅在 2019 年批准 1 种、2020 年批准 13 种食品工业用酶制剂新品种。

4.3 中国与欧盟、美国和日本市场准入监管的比较

比较来看：欧盟对生物制造食品原料实行全流程监管，对生物技术持谨慎态度，但是仍有大量的Ⅰ类产品经过安全评估后获得批准上市；美国主要是对产品终端实行控制，对生物技术持宽容接受态度；日本则采取了比欧盟积极但是比美国谨慎的折中态度；而中国目前对生物技术产品市场准入持谨慎态度，多年以来一直收紧 GMFI 的审批，仅有部分Ⅱ类制品在 2009 年以前和 2019 年以后获得批准（图 1）。

伴随着新兴生物技术的出现，欧盟、美国和日本批准了很多的生物制造食品原料上市，因其采用生产能力较高的底盘细胞、优化的功能基因元件和代谢途径，这些生产技术和产品具有产量高、污染少、生产工艺简单等优势，对传统产业造成了极大的冲击。与之形成鲜明对比的是，中国部分生物制造食品原料生产技术虽然处于全球领先，但是因为没有市场准入而导致这些技术成果一直被束之高阁（红景天苷、番茄红素、基因工程酶催化制备的高附加产品阿洛酮糖、壳寡糖、甜菊糖 RA/RD/RM 等、甘草酸、氨基葡萄糖、氨基酸等）或者是绕道美国 FDA 申报 GRAS 许可（如燕窝酸、莱鲍迪苷 M 等）。

因此，尽快推动生物制造食品原料的市场准入，将极大推动中国生物制造研发成果的落地，推动产业的发展，帮助中国企业在新一轮国际竞争中赢得先

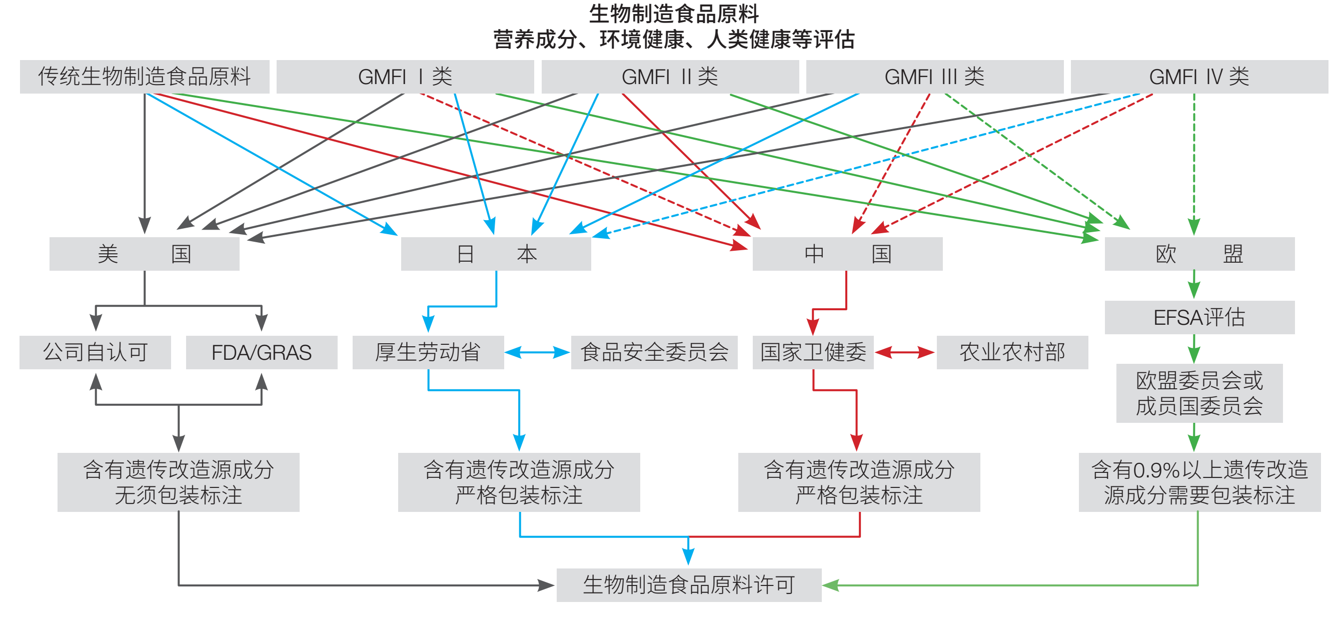


图 1 中国与美国、欧盟和日本的生物制造食品原料市场准入比较
虚线：未准入；实线：已准入

机，而这对于国家安全、经济建设和区域发展具有重要战略意义。

5 合成生物学新技术的准入争论

合成生物学是发展最快、最有前途的新兴技术之一。它可以帮助科学家设计不同于自然界已有的生物体，并重新设计现有生物体以增强或开发新的品质[33]。合成生物技术对于目标生物的改造既有单个或几个核苷酸突变，也有大片段改造以及引入外源基因。其中，有限量核苷酸的突变或缺失与常规的诱变育种产生的基因改变效果相似，只是更加精准。以该方式编辑的作物在世界许多地区已经不予监管[29]而直接种植。此类基因编辑对于微生物也是同样的情况，因而也适用于同样的管理方式。然而，目前中国和欧盟等国家或地区还是将其列入严格管理范畴，对于新技术及新产品的开发带来极大不确定性。

对于大片段基因改造作物，不适于普通育种技术管理。欧盟已经要求对合成生物技术改造的植物进行严格审批以防止其在开放环境中种植所造成的各种风险[34]。但是，由于微生物生产过程一般在工业化反应器中进行，经过规范管理，是可以有效控制遗传改造微生物的环境影响。因此，对于合成生物技术改造的微生物应该区别于遗传改造植物来做审核审批。

利用合成生物学技术可以为食品行业提供变革性的产品解决方案，如人造肉、人造牛奶的探索等。美国 Impossible Foods 公司自 2011 年起陆续推出了以植物蛋白和酵母发酵所生产的血红素[35]为主要原料的人造猪肉和香肠等产品。在为人造肉产品正式合法走上市场庆祝的同时，也需要为这些新食品的市场准入做好充分的监管准备。针对人造肉，美国农业部对肉类加工的传统监管（主要关注屠宰加工卫生）将不适用，美国 FDA 管辖范围内的食品添加剂监管类别也不适用——因为人造肉是一种完整的食品。随着技术的迅速发展，会有越来越多的新产品出现，而现有的管理体系将难以兼容。合成生物学的未来发展将需要改变现有的法规，或重新立法，并找出与目前风险评估方法的差距。此外，还需要创造性地思考可能发生的潜在不可预见事件。

6 推动我国生物制造食品原料市场准入的建议

目前，我国批复了部分 GMFI 的 II 类产品是一个暂时性的、行政协调的结果——技术评审要求和流程仍停留在部委内部共识上，缺乏明确的制度化规定；没有申报时间表，且成功案例极为有限；立法与制度化建设严重滞后于科技发展。基于以上问题，特提出以下 3 点建议。

（1）加快立法进程。尽快推动《生物安全法》及相关法规出台，明确对新技术及其应用的管理要求，从安全角度明确管理职责。制定积极的生物制造产品从研发、生产、应用各环节衔接的标准和规范，明确新产品的申报与审批路径，统一市场准入标准和审查制度，简化审批手续，推动新产品进入市场，尤其是尽快推动 I 类新产品的生物安全评估和入市审批。

（2）引进分类管理。学习国外的成功经验，对生物制造产品按照其是否引入外源基因等进行分别管理；将工业用遗传改造微生物与农业转基因生物区别管理，引进遗传改造微生物封闭使用管理理念；建议评价规则可以参考美国、欧盟的通行做法，对已经评审通过的底盘微生物采取简化策略，建立安全微生物底盘清单。

（3）建立安全评估标准。通过引进国际先进的管理经验（如 GRAS 备案制度）和开展科学的生物安全研究，针对不同类型遗传改造生物生产的产品，分别建立科学的安全评估标准。例如，GMFI 的 Ⅰ 和 Ⅱ 类产品国际上有很多成功的生物安全管理经验，可以积极吸纳；Ⅲ 和 Ⅳ 类产品国际上有部分案例已经实施，我们应积极开展相关科学研究，力争将我国生物制造

产业推向世界最前列。另外，建议加入第V类，即经过遗传改造但是不含有任何外源基因的微生物及其制造产品，并对该类产品进行备案分析，予以豁免。

参考文献

1 Zhang Y-H P, Sun J B, Ma Y H. Biomanufacturing: History and perspective. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 2017, 44(4): 773-784.

2 马延和. 合成生物学及其在生物制造领域的进展与治理. 科学与社会, 2014, 4(4-5): 11-25.

3 Abbott Z. Gene expression system for probiotic microorganisms: US, 20190076489. 2018-07-27.

4 Yang J G, Tian C Y, Zhang T, et al. Development of food-grade expression system for d-allulose 3-epimerase preparation with tandem isoenzyme genes in *Corynebacterium glutamicum* and its application in conversion of cane molasses to D-allulose. Biotechnology and Bioengineering, 2019, 116(4): 745-756.

5 Mouat M J, Prince R, Roche M M. Making value out of ethics: The emerging economic geography of lab-grown meat and other animal-free food products. Economic Geography, 2019, 95(2): 136-158.

6 Herman L, Chemaly M, Cocconcelli P S, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. FEMS Microbiology Letters, 2018, 366(1): fny260.

7 European Food Safety Authority. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA-Opinion of the Scientific Committee. EFSA Journal, 2007, 5(12): 587.

8 European Parliament, Council. Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the council of 25 November 2015 on novel foods. Official Journal of the European Union, 2015, 327: 1-22.

9 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 8: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2018. EFSA Journal, 2018, 16(7): 5315.

10 EFSA Panel on Nutrition Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, et al. Safety of *Yarrowia lipolytica* yeast biomass as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal, 2019, 17(2): 5594.

11 Spicer A, Molnar A. Gene editing of microalgae: Scientific progress and regulatory challenges in Europe. Biology, 2018, 7(1): 21.

12 Huang S W, Weigel D, Beachy R N, et al. A proposed regulatory framework for genome-edited crops. Nature Genetics, 2016, 48(2): 109-111.

13 Ledford H. US rethinks crop regulation. Nature, 2016, 532: 158-159.

14 Johansen E. Use of natural selection and evolution to develop new starter cultures for fermented foods. Annual Review of Food Science and Technology, 2018, 9: 411-428.

15 Deckers M, Deforce D, Fraiture M, et al. Genetically modified micro-organisms for industrial food enzyme production: An overview. Foods, 2020, 9(3): 326.

16 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Rychen G, Aquilina G, et al. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. EFSA Journal, 2018, 16(3): 5206.

17 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017. EFSA Journal, 2018, 16(1): 5131.

18 EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance on the risk assessment of genetically modified

microorganisms and their products intended for food and feed use. EFSA Journal, 2011, 9(6): 2193.

19 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Journal, 2012, 10(7): 2760.

20 EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal, 2010, 8(6): 1623.

21 European Food Safety Authority (EFSA). Guidance of EFSA prepared by the Scientific Panel of Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids on the submission of a dossier on food enzymes for safety evaluation. EFSA Journal, 2009, 7(8): 1305.

22 The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Official Journal of the European Communities, 2003, 268: L224.

23 US Food and Drug Administration. GRAS Notices. [2020-07-16]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=151&type=basic&search=.

24 US Food and Drug Administration. Generally Recognized as Safe (GRAS). [2020-07-16]. https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras.

25 赵婷, 姚粟, 葛媛媛, 等. 美国食品工业用菌种法规标准简介. 食品与发酵工业, 2014, 40(4): 108-113.

26 Appendix XV: Microbial food cultures including probiotics// USP Food Chemicals Codex. 8th ed. Rock-ville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, 2012: 1709-1715.

27 Olempska-Beer Z S, Merker R I, Ditto M D, et al. Food-processing enzymes from recombinant microorganisms—A review. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006, 45(2): 144-158.

28 Aldrete-Tapia J A, Miranda-Castilleja D E, Arvizu-Medrano S M, et al. Pursuing the perfect performer of fermented beverages: GMMs vs. Microbial Consortium// Solís-Oviedo R L, Pech-Canul Á D L C. Frontiers and New Trends in the Science of Fermented Food and Beverages. London: IntechOpen, 2018.

29 Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. Nature, 2016, 532: 293.

30 骆鹏杰, 张俭波, 贾海先, 等. 日本和韩国食品添加剂管理与法规标准的概述. 中国食品添加剂, 2014, (7): 88-93.

31 Dennis Normile. Gene-edited foods are safe, Japanese panel concludes. [2019-03-19]/[2020-07-16]. https://www.sciencemag.org/news/2019/03/gene-edited-foods-are-safe-japanese-panel-concludes.

32 Akada R. Genetically modified industrial yeast ready for application. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2002, 94(6): 536-544.

33 Mandel G N, Marchant G E. The living regulatory challenges of synthetic biology. Iowa Law Review, 2014, 100(1): 155-200.

34 Callaway E. CRISPR plants now subject to tough GM laws in European Union. Nature, 2018, 560: 16-17.

35 Fraser R, Davis S C, Brown P O. Secretion of heme-containing polypeptides: US, WO/2015/038796. 2014-09-11.

Regulation and Guidance for Marketing of Food Ingredients from Biomanufacturing and Policy Suggestions for China

LI Demao[1,3†] ZENG Yan[2†] ZHOU Ju[2] WANG Qinhong[1] SUN Jibin[1] JIANG Huifeng[1] MA Yanhe [1*]

（1 Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China;

2 Bureau of Science and Technology for Development, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China;

3 Tianjin Key Laboratory for Industrial Biosystems and Bioprocessing Engineering, Tianjin 300308, China）

Abstract The tightening policy of market regulation for food ingredients and novel foods produced by genetically modified microorganisms has hindered the development of the bio-economy. Here, the comparative studies have been conducted on the market regulations of food ingredients and novel foods produced by biomanufacturing in EU, USA, Japan, and China. These countries are all very concerned about the regulation of food ingredients and novel foods from biomanufacturing, however, they adopt quite different polices. EU is cautious, USA is positive, and Japan is less cautious. Over the past decades, China has been tightening the approval of food ingredients and novel foods produced by genetically modified microorganisms. At present, the whole world is actively responding to the supervision and access of new food ingredients and foods produced by new technologies. It is suggested that a positive application and approval path should be established, unified, and simplified for promoting the marketing of new products in China.

Keywords biomanufacturing, food ingredient, novel food, gene editing, synthetic biology, marketing



李德茂 中国科学院天津工业生物技术研究所研究员。主要研究方向为工业生物制造。发表论文88篇，申请发明专利20项，已获授权16项。E-mail: li_dm@tib.cas.cn

LI Demao Professor of Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences (CAS). His research area is industrial bio-manufacturing. 88 articles have been published and 16 patents have been authorized. E-mail: li_dm@tib.cas.cn



曾 艳 中国科学院科技促进发展局生物技术处副研究员，工业生物催化专业博士。主要从事生物技术领域科研管理及成果转化等工作。E-mail: zengyan@cashq.ac.cn

ZENG Yan Associate Professor of Bureau of Science and Technology for Development, Chinese Academy of Sciences (CAS). Ph.D. of biocatalysis. She is mainly responsible for biotechnology projects management, tech-transfer, etc. E-mail: zengyan@cashq.ac.cn

†Contributed equally to this work

*Corresponding author



马延和　中国科学院天津工业生物技术研究所所长、研究员、博士生导师，工业酶国家工程实验室主任。主要从事极端微生物与生物工程的研究与应用。已发表SCI论文250多篇，申请发明专利170多项，已获授权70余项。E-mail: ma_yh@tib.cas.cn

MA Yanhe　Professor, Doctoral Supervisor and Director of Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences (CAS). He is mainly engaged in the research and application of extreme microorganisms and bioengineering. More than 250 SCI papers have been published. More than 170 invention patents have been applied, in which more than 70 of them have been authorized.
E-mail: ma_yh@tib.cas.cn

■责任编辑：岳凌生

参考文献（双语版）

1 Zhang Y-H P, Sun J B, Ma Y H. Biomanufacturing: History and perspective. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2017, 44(4): 773-784.

2 马延和. 合成生物学及其在生物制造领域的进展与治理. 科学与社会, 2014, 4(4-5): 11-25.

Ma Y H. Advance and governance of synthetic biology and its application in biomanufacturing. Science and Society, 2014, 4(4-5): 11-25. (in Chinese)

3 Abbott Z. Gene expression system for probiotic microorganisms: US, 20190076489. 2018-07-27.

4 Yang J G, Tian C Y, Zhang T, et al. Development of food-grade expression system for d-allulose 3-epimerase preparation with tandem isoenzyme genes in *Corynebacterium glutamicum* and its application in conversion of cane molasses to D-allulose. Biotechnology and Bioengineering, 2019, 116(4): 745-756.

5 Mouat M J, Prince R, Roche M M. Making value out of ethics: The emerging economic geography of lab-grown meat and other animal-free food products. Economic Geography, 2019, 95(2): 136-158.

6 Herman L, Chemaly M, Cocconcelli P S, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. FEMS Microbiology Letters, 2018, 366(1): fny260.

7 European Food Safety Authority (EPSA). Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA-Opinion of the Scientific Committee. EFSA Journal, 2007, 5(12): 587.

8 European Parliament, Council. Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the council of 25 November 2015 on novel foods. Official Journal of the European Union, 2015, 327: 1-22.

9 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 8: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2018. EFSA Journal, 2018, 16(7): 5315.

10 EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, et al. Safety of *Yarrowia lipolytica* yeast biomass as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal, 2019, 17(2): 5594.

11 Spicer A, Molnar A. Gene editing of microalgae: Scientific progress and regulatory challenges in Europe. Biology, 2018, 7(1): 21.

12 Huang S W, Weigel D, Beachy R N, et al. A proposed regulatory framework for genome-edited crops. Nature Genetics, 2016, 48(2): 109-111.

13 Ledford H. US rethinks crop regulation. Nature, 2016, 532: 158-159.

14 Johansen E. Use of natural selection and evolution to develop new starter cultures for fermented foods. Annual Review of Food Science and Technology, 2018, 9: 411-428.

15 Deckers M, Deforce D, Fraiture M A, et al. Genetically modified micro-organisms for industrial food enzyme production: An overview. Foods, 2020, 9(3): 326.

16 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Rychen G, Aquilina G, et al. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. EFSA Journal, 2018, 16(3): 5206.

17 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017. EFSA Journal, 2018, 16(1): 5131.

18 EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO).

Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use. EFSA Journal, 2011, 9(6): 2193.

19 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Journal, 2012, 10(7): 2760.

20 EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal, 2010, 8(6): 1623.

21 European Food Safety Authority (EFSA). Guidance of EFSA prepared by the Scientific Panel of Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids on the submission of a dossier on food enzymes for safety evaluation. EFSA Journal, 2009, 7(8): 1305.

22 The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Official Journal of the European Communities, 2003, 268: L224.

23 US Food and Drug Administration. GRAS Notices. [2020-07-16]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=151&type=basic&search=.

24 US Food and Drug Administration. Generally Recognized as Safe (GRAS). [2020-07-16]. https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras.

25 赵婷, 姚粟, 葛媛媛, 等. 美国食品工业用菌种法规标准简介. 食品与发酵工业, 2014, 40(4): 108-113.

Zhao T, Yao S, Ge Y Y, et al. Overview of regulations and standards for microorganism strains in food industry of U.S.A. Food and Fermentation Industries, 2014, 40(4): 108-113. (in Chinese)

26 Appendix XV: Microbial food cultures including probiotics// USP Food Chemicals Codex. 8th ed. Rock-ville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, 2012: 1709-1715.

27 Olempska-Beer Z S, Merker R I, Ditto M D, et al. Food-processing enzymes from recombinant microorganisms—A review. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006, 45(2): 144-158.

28 Aldrete-Tapia J A, Miranda-Castilleja D E, Arvizu-Medrano S M, et al. Pursuing the perfect performer of fermented beverages: GMMs vs. Microbial Consortium// Solís-Oviedo R L, Pech-Canul á D L C. Frontiers and New Trends in the Science of Fermented Food and Beverages. London: IntechOpen, 2018.

29 Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. Nature, 2016, 532: 293.

30 骆鹏杰, 张俭波, 贾海先, 等. 日本和韩国食品添加剂管理与法规标准的概述. 中国食品添加剂, 2014, (7): 88-93.

Luo P J, Zhang J B, Jia H X, et al. Review on administration, regulations and standards of food additives in Japan and South Korea. China Food Additives, 2014, (7): 88-93. (in Chinese)

31 Dennis Normile. Gene-edited foods are safe, Japanese panel concludes. [2019-03-19]/[2020-07-16]. https://www.sciencemag.org/news/2019/03/gene-edited-foods-are-safe-japanese-panel-concludes.

32 Akada R. Genetically modified industrial yeast ready for application. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2002, 94(6): 536-544.

33 Mandel G N, Marchant G E. The living regulatory challenges of synthetic biology. Iowa Law Review, 2014, 100(1): 155-200.

34 Callaway E. CRISPR plants now subject to tough GM laws in European Union. Nature, 2018, 560(7716): 16-17.

35 Fraser R, Davis S C, Brown P O. Secretion of heme-containing polypeptides: US, WO/2015/038796. 2014-09-11.